



Le sperimentazioni cliniche sulla **MALATTIA DI HUNTINGTON** in Italia

Dicembre 2022

Sommario

4. **La Ricerca Osservazionale**
ENROLL-HD ed il network di ricercatori e famiglie
ENROLL-HD e la raccolta dei campioni biologici, HDClarity, Plasma collection
6. **La Ricerca Terapeutica**
Terapie sperimentali internazionali, multicentriche, randomizzate, doppio cieco, in corso in Italia e previste per il prossimo anno
VIBRANT-HD – Sperimentazione di fase 2 di Novartis
PROOF-HD – Sperimentazione di fase 3 di Prilenia
SOMCT03 – Sperimentazione di fase 2b di SOM Biotech
SELECT-HD – Sperimentazione di fase 1b/2a di Wave Life Sciences
PIVOT-HD – Sperimentazione di fase 2b di PTC Therapeutics
11. **Il nostro sforzo per lo sviluppo di nuove tecnologie**
12. **Conclusione – in vista dei migliori auspici**

Premessa

Gli ultimi 5 anni hanno condotto verso tre grandi traguardi, senza precedenti, nella storia della malattia di Huntington:

1. La creazione del più esteso **network di ricerca** mai realizzato per una malattia rara, in grado di collegare ricercatori da ogni continente;
2. L'inizio di terapie sperimentali tese a modificare il decorso della malattia **colpendone direttamente la causa**;
3. L'avvento di tecnologie innovative di valutazione per l'identificazione di target terapeutici e la realizzazione di nuovi strumenti di valutazione basati su **intelligenza artificiale e machine learning**. Questi traguardi rappresentano una premessa fondamentale per una nuova prospettiva di cura e un cambio di strategia epocale per la ricerca medica in generale.

La Ricerca Osservazionale

ENROLL-HD ed il network di ricercatori e famiglie

ENROLL-HD è un programma internazionale di osservazione che rappresenta la più importante strategia di raccolta di dati, campioni biologici, monitoraggio e collegamento tra ricercatori mai realizzata per una singola malattia rara.



È la base per qualsiasi sperimentazione terapeutica perché consente la stratificazione clinica e la selezione dei pazienti in base ai criteri richiesti dai protocolli terapeutici.

ENROLL-HD è la piattaforma interattiva che forma i ricercatori all'uso di strumenti di valutazione clinica adeguati, certificati e standardizzati e consente a chiunque condivida l'esperienza della malattia di Huntington in famiglia, dal paziente al familiare al caregiver, di partecipare, dando così il suo contributo alla ricerca. Grazie alla Fondazione "Cure Huntington Disease Initiative (CHDI)" che sostiene economicamente il progetto, è più premiato il gruppo di ricerca in grado di dedicare più sforzi, impegno,

rigore e qualità al programma. Gli stessi partecipanti ad ENROLL-HD ricevono un aiuto, seppur simbolico, quale rimborso almeno delle spese di viaggio per recarsi al Centro che li segue. Invitiamo tutti coloro che partecipano ad ENROLL-HD a ricordare al Centro presso cui sono in carico che hanno diritto ad un rimborso. Con grandissimo orgoglio, registriamo la straordinaria adesione di tante famiglie, partecipanti e pazienti al programma ENROLL-HD in capo alla Fondazione LIRH, che è attualmente l'organizzazione col più alto numero di partecipanti al mondo: quasi 1.100 a Dicembre 2022. Un obiettivo che sembrava irraggiungibile nel 2014, quando il programma ha avuto inizio in Italia, dopo altri Paesi come Stati Uniti, Germania e Gran Bretagna e che vede oggi, presso il sito LIRH, anche la migliore qualità dei dati certificati. Infatti il Centro Huntington di LIRH è riconosciuto come quello che ha il più elevato numero di follow-up, cioè di visite garantite negli anni allo stesso partecipante. Ciò è indice di un altissimo livello di fidelizzazione ed è per noi motivo di riconoscimento della qualità del lavoro svolto.

Questi riconoscimenti provengono da rigorosi monitoraggi esterni e mensili da parte di CHDI che esaminano e certificano la qualità del singolo Centro.

ENROLL-HD e la raccolta dei campioni biologici, HDClarity, Plasma collection

Le visite eseguite nel contesto di ENROLL-HD possono prevedere prelievi di sangue – di immenso valore per la ricerca – che sono associati ad un acronimo che anonimizza il campione, rendendolo così non riconducibile alla persona che lo ha fornito. I campioni vengono inviati ad una banca centralizzata, Biorep, con sede a Milano, che serve i ‘Centri Enroll-HD’ di tutto il mondo. Il prelievo NON serve per effettuare un test genetico, ma per rendere disponibile il campione biologico per strategie di ricerca da parte del network: studi di biomarcatori e di fattori genetici che interferiscono con la

malattia. Recentemente è stato permesso al nostro centro di includere anche pazienti di lingua inglese. La sfida più importante sarà quella di aumentare il numero dei partecipanti in fase pre-sintomatica, così come quelli con manifestazioni cliniche in età giovanile e pediatrica, in modo da poter meglio comprendere la malattia anche in questa fase.



Recentemente il programma ENROLL-HD si è ‘arricchito’. Prevede infatti anche la raccolta di altri campioni biologici: liquor e plasma.

Il **liquor** è il liquido cerebrospinale che avvolge, nutre e protegge tutto il nostro sistema nervoso. Attraverso il liquor, si vuole analizzare la presenza di biomarcatori di malattia (proteina *huntingtina* circolante, neurofilamenti ed altri). HDClarity è il nome dello studio specifico, che prevede un consistente rimborso spese per i partecipanti e può rappresentare la porta di ingresso alle sperimentazioni terapeutiche che si servono di puntura lombare (rachicentesi) per la somministrazione di farmaci sperimentali. Possono prendere parte allo studio presso il nostro Centro tutti coloro che hanno effettuato un test genetico ed i loro familiari (partecipanti di controllo sani) purché partecipino allo studio ENROLL-HD (qualsiasi sia il loro centro di riferimento).

Il **plasma** è la componente liquida del sangue (92% di acqua e 8% di proteine e sali minerali) che serve come mezzo di trasporto di zuccheri, grassi, ossigeno e prodotti del metabolismo più in generale. Il motivo per cui viene prelevato e conservato è quello di studiarne la composizione, ricercando soprattutto al suo interno i cosiddetti biomarcatori della malattia, tra cui l'*huntingtina* e i neurofilamenti. Il plasma ematico si ottiene attraverso un prelievo di sangue venoso. Di fatto la visita standard viene integrata con un prelievo di due provette aggiuntive. Queste provette vengono poi immediatamente processate in laboratorio in modo da isolare, raccogliere e conservare il plasma. Il nostro centro ha iniziato la partecipazione al ‘progetto Plasma’ nel Giugno 2021 e, ad oggi, dopo un anno e mezzo circa, contiamo l’adesione di 492 partecipanti, molti dei quali hanno già ripetuto la raccolta una seconda volta, per cui i campioni raccolti in totale sono già 610.

Tutti i programmi sopra citati sono in capo alla Fondazione LIRH, che favorisce partecipazione e rimborso, come previsto dai protocolli sperimentali.

La Ricerca Terapeutica

Terapie sperimentali internazionali, multicentriche, randomizzate, doppio cieco, in corso in Italia e previste per il prossimo anno

Le terapie sperimentali, ovvero quelle iniziative rigorose, controllate dopo specifica approvazione delle autorità regolatorie, che hanno avuto inizio nel nostro Paese nel 2022, sono quelle sottoelencate. Non riportiamo quelle prive di solide basi scientifiche, collegate ad iniziative locali e/o prive di approvazione regolatoria ed etica, da cui prendiamo una distanza e a cui suggeriamo di non aderire, siano esse di tipo medico,

farmacologico o chirurgico. Le sperimentazioni terapeutiche sono tutte “doppio cieco”, cioè né i ricercatori né i pazienti sanno se il composto somministrato è il farmaco sperimentale o una sostanza innocua, senza effetti, denominata placebo. Sono definite “randomizzate” perché l'appartenenza del paziente al braccio dello studio che usa il placebo o il farmaco è casuale e non predeterminata.

VIBRANT-HD – Sperimentazione di fase 2 di Novartis



Meccanismo: interferenza attraverso il fenomeno di *splicing*, cioè l'aggiunta di una molecola sintetica che blocca la traduzione da RNA a proteina.

Obiettivo della sperimentazione: verificare il profilo di sicurezza del farmaco e rallentare la progressione clinica della malattia.

Il farmaco in uso è Branaplam, già sperimentato in casi di Atrofia Muscolare Spinale

(SMA). Purtroppo, la sperimentazione, con obiettivo di interferire con l'RNA messaggero dell'*huntingtina* sia nella forma mutata che in quella sana, di lunghezza normale, ha avuto una battuta d'arresto per sopraggiunti effetti collaterali neurotossici, come riportato dal comunicato stampa dell'azienda in data 5 Agosto 2022. La terapia è attualmente sospesa in tutto il mondo. Speriamo possa riprendere se le condizioni di prudenza lo permetteranno.

PROOF-HD – Sperimentazione di fase 3 di Prilenia



Meccanismo: agonista recettore Sigma-1

Obiettivo della sperimentazione: rallentare la progressione clinica della malattia.

Il farmaco in uso è la Pridopidina, molecola che ha iniziato un suo percorso sperimentale in pazienti Huntington nel 2007. Dopo vari sfortunati tentativi, dovuti più alle incongruenze metodologiche e di strumenti di valutazione utilizzati che alla inefficacia del farmaco, siamo oggi finalmente alla fase ultima di studio. Sono stati reclutati oltre 480 pazienti in 30 Centri negli Stati Uniti, Canada ed Europa. Il centro coordinatore per l'Italia, che è anche quello che ha reclutato il più alto numero di pazienti al mondo, è l'Unità Huntington dell'Ospedale IRCCS Casa Solievo della Sofferenza a San Giovan-

ni Rotondo, in collaborazione con la Fondazione LIRH. Il farmaco, alla dose di 90mg al giorno in compresse, agisce attraverso l'interazione col recettore Sigma-1, ben distribuito nelle aree cerebrali più interessate dalla malattia, con l'obiettivo di migliorare le connessioni cerebrali. In altri termini, il farmaco dovrebbe facilitare la comunicazione tra cellule nervose e tra aree cerebrali perchè è la presenza di buone e ricche connessioni cerebrali, più che il numero delle cellule presenti nel nostro cervello, che migliora le nostre funzioni. I risultati sono attesi per la seconda metà del 2023.

I pazienti hanno già iniziato la fase in aperto (quindi non continuano più ad assumere placebo ma sono certi di assumere il farmaco) senza effetti collaterali.

SOMCT03 – Sperimentazione di fase 2b di SOM Biotech



Meccanismo: inibitore di VMAT2 (Vesicular Mono Amine Transporter type 2)

Obiettivo della sperimentazione: ridurre l'intensità e la frequenza dei movimenti involontari di tipo coreico.

Il farmaco, SOM3355, è il bevantololo cloridrato, un beta-bloccante cardioselettivo già disponibile in commercio contro l'ipertensione a dosaggi diversi da quelli in corso di sperimentazione per la malattia di Huntington. La sperimentazione è particolarmente innovativa perché la modalità con cui si è scoperto il meccanismo d'azione del farmaco è basata su strategie di Intelligenza Artificiale. In altri termini, la simulazione delle possibili interazioni chimiche della molecola ha identificato un possibile meccanismo funzionale a contrastare la *còrea*. Ad oggi, non esiste un reale beneficio per i pazienti rispetto al miglioramento dei movimenti

involontari e la tetrabenazina (nome commerciale: xenazina) è l'unico farmaco disponibile in commercio e, a nostro avviso, molto abusato nel suo utilizzo, con conseguente ricaduta negativa sull'autonomia dei pazienti, per via dei suoi effetti collaterali. In Italia la sperimentazione con SOM3355 è iniziata negli ultimi mesi del 2022, i pazienti sono in una fase iniziale di studio che si prevede breve (tre mesi) e focalizzata sull'osservazione del beneficio sulla *còrea*. Lo studio continuerà nel corso del 2023 e si prolungherà fino a quando le varie unità coinvolte da 22 centri di 7 paesi in Europa saranno state in grado di completare il reclutamento. È atteso l'inserimento nello studio di 129 pazienti globalmente. L'Unità Huntington dell'Ospedale IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, in collaborazione con la Fondazione LIRH, coordina lo studio per la parte italiana.

SELECT-HD – Sperimentazione di fase 1b/2a di Wave Life Sciences



Meccanismo: farmaco anti-senso (ASO) selettivo per ridurre i livelli di RNA messaggero dell'*huntingtina* mutata (generata da espansione di CAG nel gene HTT).

Obiettivo della sperimentazione: verificare il profilo di sicurezza del farmaco.

La sperimentazione col farmaco WVE-003 è la prima che sfrutta un'azione selettiva e

mirata contro la formazione della proteina *huntingtina* mutata "difettosa", responsabile della malattia di Huntington. Il farmaco è stato recentemente perfezionato nel suo profilo chimico e viene somministrato a quei pazienti in fase iniziale di malattia che hanno il "profilo genetico" adeguato al farmaco. È pertanto il primo esempio innovativo di terapia personalizzata e ritagliata sul profilo del paziente in base alle sue

caratteristiche genetiche. Si stima che circa il 40% dei pazienti candidati possa avere quel determinato profilo utile per il reclutamento nello studio. L'attesa è quella di interferire solo con l'RNA del gene ereditato dal genitore ammalato senza ridurre i livelli della parte sana, che ha una funzione preziosa per la nostra salute. A settembre, WAVE, l'azienda farmaceutica che sponsorizza lo studio, ha pubblicato i primi risultati preliminari che mostrano come singole dosi di WVE-003 hanno ridotto l'*huntingtina* mutata nel liquido cerebrospinale del 22% nelle prime due coorti di pazienti esaminate e che queste dosi sembrano essere sicure e

ben tollerate. Inoltre, i livelli di *huntingtina* normale sono stati preservati, indicando la selettività del farmaco. Una prossima revisione dei dati sarà prevista per la prima metà del 2023. Per questo studio l'Italia partecipa con due Centri, l'Unità Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare, Ospedale IRCCS Casa Solievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Centro Coordinatore in Italia) ed il Centro Ricerche Cliniche dell'Azienda Ospedaliera di Verona. Si attende il reclutamento di un numero limitato di 38 pazienti in Australia, Canada, Danimarca, Francia, Germania, Polonia, Spagna, Regno Unito ed Italia.

PIVOT-HD – Sperimentazione di fase 2b di PTC Therapeutics



Meccanismo: interferenza attraverso il fenomeno di splicing, cioè l'aggiunta di una molecola sintetica che blocca la traduzione da RNA a proteina.

Obiettivo della sperimentazione: verificare il profilo di sicurezza del farmaco PTC518 e rallentare la progressione clinica della malattia.

La sperimentazione è iniziata negli Stati Uniti, si è estesa ad alcuni paesi dell'Europa ed inizierà a coinvolgere il nostro Paese a partire dal 2023. Anche se la somministrazione del farmaco è prevista per via orale, sarà necessario eseguire puntura lombare per il prelievo del liquor (come per HDClari-

ty) nel tentativo di monitorare i livelli di proteina *huntingtina* e di neurofilamenti, prodotto di degradazione delle cellule nervose. La sperimentazione vedrà come Centro coordinatore dello studio per la parte italiana l'Unità Huntington dell'Ospedale IRCCS Casa Solievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, in collaborazione con la Fondazione LIRH. Parteciperanno allo studio l'Istituto Besta di Milano e la Clinica Neurologica dell'Università di Bologna. Questa sperimentazione presenta molti interessanti punti di novità, aldilà del meccanismo biologico che mira alla causa genetica della malattia. Il primo punto importante è che il farmaco sarà somministrato oralmente, il secondo è che si tratta di una

molecola di piccole dimensioni in grado di attraversare la barriera ematoencefalica per raggiungere il sistema nervoso, ma che si distribuisce anche nei tessuti periferici, interessati anche essi dagli effetti della mutazione responsabile della malattia. Questo è un meccanismo innovativo. Il terzo punto di novità, a nostro avviso forse quello più importante di tutti, è che la terapia si rivolge a coloro che hanno una mutazione, ma non ancora chiare manifestazioni cliniche.

Vuol dire che chiunque abbia un test presintomatico positivo può partecipare? No, non tutti possono partecipare. Possono partecipare solo coloro che hanno eseguito un test presintomatico e, secondo il rigoroso protocollo clinico di ENROLL-HD, presentano determinati segni di malattia non chiaramente identificati dal paziente stesso o dal familiare, ma riconoscibili da parte di personale esperto di malattia di Huntington.

Per approfondimento:

<https://lirh.it/it/sperimentazioni-terapeutiche>



Il nostro sforzo per lo sviluppo di nuove tecnologie



La Fondazione LIRH è consapevole che è fondamentale investire su tecnologie di strategia terapeutica e valutazione clinica basate su tecnologie innovative.

Sul piano terapeutico, sostiene pertanto iniziative di riabilitazione cognitiva e sta prevedendo di sostenere progetti che possano disporre di nuovi approcci come, per esempio, quelli basati sulla realtà virtuale. Per quanto invece riguarda l'aspetto legato alle valutazioni cliniche con strumenti digitali basati su intelligenza artificiale, la Fondazione sta sostenendo iniziative di modelli avanzati di raccolta dati che tengano conto del monitoraggio del movimento associato a quello delle capacità cognitive sia del paziente adulto che del bambino. Infine, la LIRH sta partecipando all'unica iniziativa multicentrica europea di realizzazione di una piattaforma di Telemedicina HEAL-THE-RND per la malattia di Huntington sostenuta dal programma europeo Joint

Program Neurodegenerative Diseases (JPND) – Rare Neurological Diseases (RND). Per raggiungere tutti questi ambiziosi obiettivi, la Fondazione LIRH sostiene e collabora con una Start-up innovativa denominata Qrare, che ha in “Cure Brain Rarity” le tre parole chiave della sua missione: dare vita a tecnologie basate su intelligenza artificiale e machine learning per delineare nuovi strumenti di valutazione clinica in condizione neurologiche rare come quelle dei bambini ammalati di Huntington e quelle degli adulti in fase presintomatica.



Conclusioni

– in vista dei migliori auspici

Il 2023 si profila come l'anno dell'inizio di una nuova era sul piano scientifico perchè, per la prima volta, vengono sperimentati – contemporaneamente - farmaci provenienti da uno screening basato su sistemi innovativi di Intelligenza Artificiale (SOM); farmaci in grado di interferire selettivamente con la causa genetica, risparmiando la parte ereditata dal genitore sano (Wave); farmaci in grado di avere un effetto diretto contro la causa genetica sia nel cervello che nei tessuti periferici (PTC). Questo rappresenta il momento di maggiore evidenza dell'inizio di un percorso di medicina personalizzata dove si desidera ritagliare il profilo del farmaco giusto a misura del paziente. Infine, siamo vicini alla conclusione del percorso di fase 3 di un farmaco che potrebbe realmente cambiare aspetti importanti della storia clinica della malattia, che è la Pridopidina. La Pridopidina non ha l'ambizione di far

“guarire” dalla malattia, ma di modificarne il decorso in maniera significativa, specie se assunto nella fase iniziale. Il farmaco potrà essere somministrato, domani, in combinazione con altri farmaci che incidono su altri meccanismi e prevedono altre modalità di somministrazione. Infine, i prossimi anni costituiranno la base per la sfida basata sulle nuove tecnologie di studio e sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e terapeutici. Tutto questo, ancora una volta, è possibile grazie ai pazienti e alle loro famiglie che – sempre più consapevoli del loro ruolo nello sviluppo, oltre che nella partecipazione, a programmi di ricerca – partecipano ad ENROLL-HD e ad altri programmi osservazionali collegati e stanno accompagnando una ricerca a misura di persona verso lo sviluppo di strategie terapeutiche a misura di paziente.

La Fondazione LIRH augura a tutti un 2023 dove si cominci a guardare una realtà in cui l'Huntington non faccia più paura.

**METTIAMO
CURA
NELLA
RICERCA**

WWW.LIRH.IT

TUTTO
È POSSIBILE,
SE SIAMO
IN TANTI!



www.lirh.it
info@lirh.it

SOSTIENI ANCHE TU LA RICERCA E L'ASSISTENZA GRATUITA

DONAZIONE ONLINE

Tramite PayPal www.lirh.it

NUOVO IBAN BANCARIO

IT 46 N010 0503 2110 0000 0001 712

Swift code: BNLIITRR

Intestato a Fondazione LIRH onlus

CODICE FISCALE PER IL 5X1000

900 26 22 09 48

IBAN POSTALE

IT 40 T 07601 15600 000060 428976

Versamento con bollettino postale

Numero conto: 60428976 | Intestato a Fondazione LIRH

ROMA

Via Varese, 31 (sede operativa)
V.le Regina Margherita, 261
c/o Istituto CSS Mendel

CAMPI BISENZIO

(Firenze)
Via Orly, 35
c/o Pubblica Assistenza

MILANO

V.le Certosa, 121
c/o Centro Medico
Certosa

SAN GIOVANNI ROTONDO

V.le Cappuccini, 1
c/o Casa Sollievo della
Sofferenza

CATANIA

Via Leucatia Croce, 6
S. Agata Li Battiati
c/o UMR - Hera onlus